



TITLE:

KUS121, a VCP modulator, attenuates ischemic retinal cell death via suppressing endoplasmic reticulum stress(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Hata, Masayuki

CITATION:

Hata, Masayuki. KUS121, a VCP modulator, attenuates ischemic retinal cell death via suppressing endoplasmic reticulum stress. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13161>

RIGHT:

| | | | |
|---|---|-----|------|
| 京都大学 | 博士（医学） | 氏 名 | 畑 匡侑 |
| 論文題目 | KUS121, a VCP modulator, attenuates ischemic retinal cell death via suppressing endoplasmic reticulum stress (VCP modulator である KUS121 は、小胞体ストレスを抑制することで虚血性網膜細胞死を抑制する) | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| <p>網膜は、ヒト組織の中で最も酸素要求量が多く、網膜虚血は糖尿病網膜症、網膜血管閉塞症など様々な疾患の病態において、中心的な役割を担っている。中でも、網膜中心動脈閉塞症（CRAO）は最も視機能予後不良な疾患である。</p> <p>網膜中心動脈は網膜内層を灌流しており、CRAO では、虚血により網膜内層細胞の酸素、グルコース供給が欠乏し、ATP 産生が障害され、即座に機能障害が生じる。虚血が数時間持続すると、神経細胞死を起こし、永続的な視機能障害を残す。症例の多くは、数日で血流の自然再開が見られ、残存した網膜細胞の生存に寄与する。現在、CRAO に対して、再灌流療法が試みられているが、視機能改善効果は明らかでなく、異なる治療アプローチが必要とされている。</p> <p>Kyoto University Substances (KUSs) は、ATPase の一つである valosin-containing protein (VCP) タンパクの ATPase の modulator として、京都大学が開発した低分子化合物である。KUS 化合物の一つ、KUS121 は、VCP の ATPase 活性を選択的に阻害し、多様な細胞傷害性ストレスに対して強い細胞保護活性を示す。本研究では、網膜虚血に対する KUS121 の有効性を検討するため、網膜虚血ラット（CRAO モデル）を用いて、KUS121 全身または眼局所投与が、網膜神経細胞に対して神経保護効果をもつかを調べた。</p> <p>Thy1-GFPラットに対して、60分間の高眼圧による網膜虚血をおこした。虚血誘導3日前から10日間、KUS121（50mg/kg/day）もしくはPBS（対照群）の腹腔内投与を行った。光干渉断層計を用いて、生体網膜の非侵襲的断層撮影を継続的に行うと、対照群では虚血後に網膜内層は徐々に菲薄化したが、KUS121 投与群では菲薄化は抑制された。次に、走査型レーザー検眼鏡を用いて、網膜内層の網膜神経節細胞（RGC）数を継続的に評価すると、KUS121投与群では虚血後のRGC細胞数減少が抑制されていた。更に、網膜電図で網膜内層機能を反映するb波の振幅低下を抑制していた。</p> <p>次に、網膜疾患治療で標準的な薬剤投与方法である硝子体内投与による、KUS121 の効果を判定した。網膜虚血の 2 時間前に、KUS121（25µg/眼）硝子体注射（硝注）を行い、網膜の形態・機能的評価を行った。KUS121 硝注群では、対照群（PBS 硝注）に比べ、虚血による網膜菲薄化を抑制し、RGC は残存していた。更に、網膜電図で b 波の振幅低下は抑制されていた。</p> <p>KUS121 による神経保護効果メカニズムの検討のため、小胞体（ER）ストレスおよびアポトーシスの評価を行った。虚血 3 時間後から ER ストレスマーカー蛋白 CHOP の発現が誘導されたが、KUS121 により蛋白発現が抑制されていた。免疫染色では、CHOP 陽性 RGC が KUS121 により減少していた。また、網膜内層に見られる、TUNEL 陽性細胞は、KUS121 投与群で少なかった。虚血 24 時間後に発現亢進が見られる Cleaved caspase-3 は、KUS121 により、抑制されていた。</p> | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>網膜中心動脈閉塞症（CRAO）は、網膜内層を灌流する網膜中心動脈の閉塞により、重篤な視機能障害を引き起こす疾患である。虚血により網膜内層への酸素などの供給が欠乏し、細胞内 ATP 枯渇や小胞体ストレス誘導が惹起され、細胞死が引き起こされる。</p> <p>Kyoto University Substances (KUSs) は、valosin-containing protein の ATPase 阻害剤として、本学が開発した低分子化合物である。KUSs の一つ、KUS121 は、多様な細胞障害性ストレスに対して強い細胞保護活性を示す。本研究では、CRAO モデルに対する、KUS121 の有効性を検討した。</p> <p>Thy1-GFPラットに対して、KUS121又はPBS（対照群）を投与し、網膜虚血を誘発した。対照群では、虚血により網膜内層菲薄化、神経細胞数の減少、網膜内層機能低下を認めたが、KUS121全身投与はこれらを抑制した。同様に、KUS121眼局所投与でも、形態的・機能的な神経保護効果を示した。網膜虚血により、網膜内層の神経細胞では小胞体ストレス誘導およびカスペースを介した細胞死が惹起されていたが、KUS121投与により、小胞体ストレス誘導、カスペース3切断の抑制がみられ、神経細胞死が抑制された。以上より、KUS121の全身および眼局所投与は、網膜虚血に対して神経保護効果を有することが明らかとなった。</p> <p>以上の研究は虚血性網膜疾患の新規治療法の開発に貢献し、難治性疾患の克服に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成30年1月23日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> | | | |
| 要旨公開可能日： 年 月 日 以降 | | | |